

the figure was $150.7 \pm 2.3 \mu\text{mol/l}$. Thus, in group I after decompression, the decrement of the level of total bilirubin was $\Delta = -59.1\%$, direct bilirubin – $\Delta = -62.5\%$, and indirect – $\Delta = -47.6\%$. On the other hand, in group II, on the eve of traffic regulations, the decrement of the level of total bilirubin was $\Delta = -26.7\%$, direct bilirubin – $\Delta = -27.2\%$, and indirect – $\Delta = -25.0\%$.

After pancreaticoduodenal resection, the decrement of bilirubinemia in both groups did not exceed 40% and amounted to $32.7 \pm 2.8\%$ in group I and $27.4 \pm 1.6\%$ in group II.

Signs of dysproteinemia were determined in all examined patients, which may be explained by the toxic effect of bilirubin on protein synthesis and manifestations of cytolytic and mesenchymal-inflammatory syndromes. Thus, the average level of total protein was $48.2 \pm 2.4 \text{ g/l}$, albumin – $23.5 \pm 2.3 \text{ g/l}$, albumin-globulin ratio – 0.95 ± 0.08 . In this case the content of albumin and total protein was in reciprocal relationship with the content of bilirubin, with the increment of the indicator was higher in the main group.

Before surgery, diabetes mellitus was diagnosed in 22 patients. In the early postoperative period, decompensation of compensated diabetes was observed in 5 of 11 patients with mild course, in 6 of 8 patients with moderate and in 2 of 3 patients with severe course of diabetes before surgery.

Key words: pancreaticoduodenal resection, obstructive jaundice, hemostasis, diabetes mellitus, coagulogram, proteinogram.

*Рецензент – проф. Дудченко М. О.
Стаття надійшла 18.06.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-127-132

УДК 577.1:661.29:577.112.3:599.323.4

¹Нечипорук В. М., ²Корда М. М.

КОРЕКЦІЯ ВІТАМІНАМИ ГРУПИ В ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ЦИСТЕЇНУ ПРИ ГІПЕР-І ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

²Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль)

neciporuk@vnm.edu.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано в рамках НДР Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за темою: «Вплив екзогенних ендогенних чинників на обмін гідроген сульфідів та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології», № державної реєстрації 0113U006461.

Вступ. Цистеїн це сірковмісна замінна амінокислота, що присутня головним чином у формі L-цистину у позаклітинному просторі. Основними джерелами цистину є нутрієнтні білки та шлях транссульфування з гомоцистеїну [1]. Внутрішньоклітинний L-цистеїн відіграє важливу роль в клітинному гомеостазі як попередник для синтезу білка, глутатіону, гідроген сульфідів (H_2S) і таурину. Шлях десульфуровання цистеїну призводить до утворення регуляторної газової молекули H_2S . Три ферменти відповідають за десульфуровання цистеїну – цистатіонін-β-синтаза (ЦБС), цистатіонін-γ-ліаза (ЦГЛ) і цистеїнамінотрансфераза (ЦАТ). Відомо, що H_2S є потужним вазодилататором і антиагрегантом, відіграє значну роль у клітинному циклі, апоптозі, регуляції скоротливості міокарду, нейротрансмісії, секреції інсуліну та оксидативному стресі [2]. Регуляція метаболізму сірковмісних амінокислот відбувається на різних рівнях, в тому числі і на рівні ендокринної системи. Відомо, що гормони щитоподібної залози регулюють метаболічні процеси, які є вирішальними для нормального розвитку і росту. Вони мають як прямий, так і непрямий ефекти, впливають на регуляцію основного обміну, окиснення вуглеводів, жирів, амінокислот. На сьогодні залишається мало дослідженим патогенетичний взаємозв'язок між рівнем цистеїну, H_2S та функціональним станом щитоподібної залози.

Раніше ми показали, що експериментальне відтворення гіпертиреозу шляхом введення піддослідним тваринам L-тироксину супроводжується зниженням вмісту в крові гомоцистеїну (ГЦ), підвищенням рівня H_2S , а моделювання експериментального гіпотиреозу введенням мерказолілу призводить до зворотних змін в обміні сірковмісних амінокислот, зокрема, зростає вміст ГЦ в крові, знижується рівень H_2S , що є наслідком змін активності ферментів метаболізму метіоніну та цистеїну [3].

Відомо, що нормальне функціонування циклу метилування ГЦ визначається забезпеченістю тканин вітамінами B_9 , B_{12} і бетаїном, а для ферментів циклу транссульфування ГЦ та десульфуровання цистеїну (ЦБС, ЦГЛ і ЦАТ) необхідний піридоксальфосфат.

Мета дослідження. Метою дослідження було дослідити можливість корекції порушених під впливом L-тироксину та мерказолілу процесів обміну цистеїну за допомогою фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну.

Об'єкт і методи дослідження. Для досліджень використано 11 безпородних щурів-самців масою 150-180 г, яких утримували на стандартному раціоні. Всіх тварин поділили на 11 груп: 1-а – інтактні щури (інтрагастрально вводили розчин 1% крохмалю); 2-а – тварини з гіпертиреозом, яким щоденно протягом 21-о дня вводили інтрагастрально L-тироксин (200 мкг/добу на 1 кг маси); 3-а – щури з гіпертиреозом, яким щоденно вводили піридоксин (10 мг/кг*добу); 4-а – щури з гіпертиреозом, яким щоденно вводили бетаїн (20 мг/кг*добу); 5-а – щури з гіпертиреозом, яким щоденно вводили фолієву кислоту (2 мг/кг*добу) і ціанокобаламін (0,2 мг/кг*добу); 6-а – щури з гіпертиреозом, яким щоденно вводили фолієву кислоту, ціанокобаламін, піридоксин і бетаїн;

Таблиця 1 – Активність (нмоль/хв*мг білка) ферментів синтезу H₂S у печінці і нирках щурів з моделлю гіпер- та гіпотиреозу при застосуванні фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну (M±m; n=8-10)

Об'єкт дослідження	Фермент	Інтактні	Група тварин				
			Модель Гіпертиреозу (21 доба)	Корекція обміну сірковмісних амінокислот при гіпертиреозі (21 доба)			
				L-тироксин	L-тироксин + B ₆	L-тироксин + бетаїн	L-тироксин + B ₉ + B ₁₂
печінка	ЦБС	4,04±0,34	4,65±0,37	5,58±0,48*	4,74±0,40	5,12±0,43	5,72±0,52*
	ЦГЛ	4,01±0,20	4,30±0,16	5,16±0,39*	4,32±0,17	4,34±0,18	5,25±0,41*
	ЦАТ	1,67±0,12	1,80±0,29	2,25±0,32	1,91±0,30	2,09±0,31	2,32±0,33
нирки	ЦБС	3,31±0,10	4,01±0,20*	4,81±0,28*	4,09±0,18*	4,41±0,22*	5,53±0,32*#
	ЦГЛ	0,92±0,04	1,84±0,15*	2,21±0,16*	1,89±0,16*	1,98±0,18*	2,46±0,25*
	ЦАТ	1,28±0,03	1,43±0,10	1,72±0,15*	1,45±0,11	1,52±0,12	1,86±0,14*
мозок	ЦБС	0,35±0,02	0,56±0,06*	0,65±0,07*	0,59±0,08*	0,60±0,09*	0,68±0,09
серце	ЦАТ	0,18±0,02	0,23±0,02	0,28±0,03	0,25±0,02	0,24±0,03	0,29±0,04

Примітка. Тут і в наступній таблиці зміни достовірні: * – в порівнянні з інтактними тваринами; # – в порівнянні з групою тварин, яким вводили L-тироксин.

7-а – тварини з гіпотиреозом, яким щоденно протягом 21-го дня вводили мерказоліл (10 мг/добу на 1 кг маси); 8-а – щури з гіпотиреозом, яким щоденно вводили піридоксин (10 мг/кг*добу); 9-а – щури з гіпотиреозом, яким щоденно вводили фолієву кислоту (2 мг/кг*добу) і ціанокобаламін (0,2 мг/кг*добу); 10-а – щури з гіпотиреозом, яким щоденно вводили бетаїн (20 мг/кг*добу); 11-а – щури з гіпотиреозом, яким щоденно вводили комбінацію фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну. З дослідів тварин виводили на 22-й день методом цервікальної дислокації. Для дослідів використовували сироватку крові, тканину печінки, нирок, серця та мозку. Печінку та нирки перфузували холодним 1,15% розчином калію хлориду і гомогенізували при 3000 об/хв в середовищі 1,15% калію хлориду (співвідношення 1:3). Гомогенати центрифугували упродовж 30 хв при 1500 g та +4°C. У печінці та нирках визначали активність цистатіонін-β-синтази (ЦБС, КФ 4.2.1.22), цистатіонін-γ-ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1), цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3). Для досліджень міокард гомогенізували в середовищі 0,25 М сахарози, 0,01 М Трис (рН 7,4) у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло), центрифугували 30 хв при 600 g при температурі 4-6°C. Мозок перфузували холодним 1,15% розчином калію хлориду і гомогенізували при 3000 об/хв в середовищі 1,15% калію хлориду у співвідношенні 1:4 (маса/об'єм). В мозку визначали активність ЦБС, в міокарді – ЦАТ [4]. Вміст H₂S в сироватці крові визначали за реакцією утворення тіоніну з використанням N,N-диметил-p-фенілендіаміну [5]. Рівень загального цистеїну визначали за реакцією з нінгідриним реактивом у кислому середовищі після переведення цистину в цистеїн під впливом дитіотреїтолу [6].

Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовують-

ся для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Результати виражали як середнє±SEM з 8-10 експериментів. Зміни P<0.05 розглядалися як статистично достовірні. Статистичний аналіз виконували, використовуючи стандартні статистичні програми та критерій t Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. В таблиці 1 наведені дані, які відображають результати досліджень впливу тироксину на реакції десульфування цистеїну. Під впливом ферменту ЦБС цистеїн взаємодіє з ГЦ з утворенням цистатіоніну та H₂S. У печінці щурів, яким вводили L-тироксин, не відбувалося достовірних змін активності ЦБС. Водночас, в нирках щурів, яким вводили тироксин, активність

ЦБС достовірно (на 21%) зростала проти контролю. У мозку тварин активність ферменту була на 60% вищою порівняно з інтактними тваринами.

Наступним ферментом, що каталізує десульфування цистеїну шляхом перетворення останнього на піруват, є ЦГЛ. У нирках щурів, яким вводили L-тироксин, активність даного ферменту достовірно (на 100%) зростала у порівнянні з інтактними тваринами. Jeddi S. та ін., 2019 [7] дослідили вплив надлишку тиреоїдних гормонів на рівень H₂S в різних тканинах та експресію мРНК ЦБС, ЦГЛ і 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (3-МСТ) в печінці та м'язах щурів. Автори встановили, що при гіпертиреозі рівень H₂S зростає в печінці і знижується в м'язовій тканині. Такий ефект змін рівня H₂S автори пов'язують зі збільшенням експресії ЦГЛ в печінці.

Відщеплення гідроген сульфідів від цистеїну може також відбуватися під впливом ферменту ЦАТ, який каталізує реакцію трансамінування цистеїну з α-кетоглутаратом з утворенням глутамінової та піровиноградної кислот. Спостерігалось незначне зростання активності ЦАТ при введенні L-тироксину в печінці, нирках та серці, проте при статистичному аналізі дані зміни у порівнянні з контрольною групою тварин виявилися не достовірними. Yan Xu та ін., 2018 [8] досліджували взаємозв'язок між рівнем експресії ендогенних синтаз H₂S із клініко-патологічними показниками у 176 пацієнтів з діагнозом з папілярний рак щитовидної залози. Результати даного імуногістохімічного дослідження тканин пухлин показали, що експресія ферментів ЦГЛ, ЦБС та 3-МСТ була значно вищою у порівнянні з нормальними тканинами. Експресія даних ферментів корелювала зі збільшенням розміру пухлини, і не залежала від віку або стадії TNM пацієнта.

Застосування піридоксину викликало підвищення активності ЦБС у печінці тварин з гіпертиреозом на 38% порівняно з контрольною групою щурів, у нирках активність даного ферменту була на 45% вищою, ніж у контрольній групі. На активність ЦГЛ піридоксин також справив достовірний ефект (підвищен-

Таблиця 2 – Активність (нмоль/хв*мг білка) ферментів синтезу H₂S у печінці і нирках щурів з моделлю гіпотиреозу при застосуванні фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну (M±m; n=8-10)

Об'єкт дослідження	Фермент	Інтактні	Група тварин				
			Модель гіпотиреозу (21 доба)	Корекція обміну сірковмісних амінокислот при гіпотиреозі (21 доба)			
				Мерказоліл	Мерказоліл + B ₆	Мерказоліл + бетаїн	Мерказоліл + B ₉ + B ₁₂
печінка	ЦБС	4,04±0,34	2,72±0,27*	3,89±0,35#	2,80±0,28	3,05±0,38	4,03±0,41#
	ЦГЛ	4,01±0,20	2,70±0,21*	3,24±0,28	2,75±0,22	3,00±0,26	3,29±0,29
	ЦАТ	1,67±0,12	1,03±0,12*	1,48±0,08#	1,06±0,13	1,15±0,14	1,50±0,09#
нирки	ЦБС	3,31±0,10	2,37±0,25*	3,31±0,26#	2,42±0,24	2,54±0,34	3,56±0,33#
	ЦГЛ	0,92±0,04	0,56±0,03*	0,85±0,05#	0,59±0,04	0,63±0,03	0,90±0,08#
	ЦАТ	1,28±0,03	1,04±0,07*	1,30±0,06#	1,15±0,08	1,12±0,07	1,32±0,06#
мозок	ЦБС	0,35±0,02	0,23±0,02*	0,33±0,03#	0,24±0,02	0,26±0,03	0,38±0,04#
серце	ЦАТ	0,18±0,02	0,11±0,03	0,16±0,02	0,12±0,02	0,13±0,03	0,17±0,03

ня активності на 29 та 140%) порівняно з контролем. Вітамін B₆ при його введенні паралельно з тироксином, також достовірно підвищував активність ЦАТ у тканині нирок (на 34%) та мозку (на 86%) у порівнянні з контролем. Інший коригуючий чинник бетаїн викликав достовірні зміни активності ЦБС у тварин з гіпертиреозом – на 24 в нирках та 69% в мозку тварин проти контролю. Активність ЦГЛ в нирках при використанні бетаїну була на 105% вищою, ніж у контролі. Використання комбінації препаратів B₉ та B₁₂ не викликало достовірних змін активності ферментів ЦБС, ЦГЛ та ЦАТ в печінці тварин. Водночас у нирках при використанні даної комбінації активність ЦБС та ЦГЛ зростала на 33% та 115%. В тканині мозку активність ЦБС при застосуванні фолієвої кислоти та ціанокобаламіну зростала на 71% проти контролю. Використання обраних нами препаратів як окремо так і в комбінації достовірно не впливало на зміну активності ЦАТ у тканині серця.

Комбінація вітамінів B₉, B₁₂, B₆ і бетаїну за ефективністю в плані корекції порушених L-тироксином процесів десульфурування цистеїну виявилася майже такою ж як і ефективність самого піридоксину. При використанні даної комбінації активність ЦБС та ЦГЛ у тканині печінки була на 42 та 31% вищою, ніж у контролі. Використання усіх середників викликало зростання активності ЦБС у нирках на 67% порівняно з контролем та на 31% порівняно з групою тварин, яким вводили L-тироксин. Активність у нирках ЦГЛ та ЦАТ при застосуванні усіх обраних нами препаратів була на 167 та 45% вищою в порівнянні з інтактними тваринами. У тварин з гіпертиреозом використання комбінації препаратів викликало зростання активності ЦБС в мозку на 94% в порівнянні з контрольною групою тварин.

Введення піддослідним тваринам мерказолілу (табл. 2) призводило до зниження швидкості реакції десульфурування цистеїну. В печінці щурів при гіпотиреозі активність ЦБС та ЦГЛ достовірно знижувалася – на 33%, а ЦАТ – на 38% у порівнянні з інтактними тваринами. У нирках спостерігалась подібна тенденція – зниження активності ЦБС на 28%, ЦГЛ – на 39% та ЦАТ – на 19% проти контролю. У мозку тварин гіпотиреоз пригнічував активність ЦБС на 34%. Нами встановлено, що піридоксин запобігав пригніченню десульфурування цистеїну при гіпотиреозі та призводив до зростання активності в печінці ЦБС та ЦАТ на 43 та 44% в порівнянні з групою тварин, в яких викликали гіпотиреоз. В нирках тварин, у яких моделювали стан гіпотиреозу, активності ЦБС, ЦГЛ та ЦАТ при застосуванні піридоксину зростали на 40 та 25% у порівнянні з групою тварин, в яких корек-

цію не проводили. Бетаїн та комбінація вітамінів B₉ і B₁₂ на реакції десульфурування цистеїну в органах тварин при гіпотиреозі достовірного ефекту не справили. Комбінація вітамінів групи В та бетаїну викликала зміни подібні до піридоксину (активність ЦБС та ЦАТ у печінці зростала на 48 та 46% у порівнянні з тваринами, у яких моделювали гіпотиреоз).

Як видно з **рисунка 1**, введення тваринам L-тироксину не впливало на рівень цистеїну в крові. Обрані нами препарати чи їх комбінація не викликали достовірних змін концентрації цистеїну в крові щурів з гіпертиреозом. Очевидно, що пригнічення під впливом мерказолілу десульфуразних реакцій утилізації цистеїну призвело до підвищення концентрації (на 40%) цієї амінокислоти у сироватці крові експериментальних тварин відносно контролю (**рис. 1**). При застосуванні піридоксину на рівень цистеїну

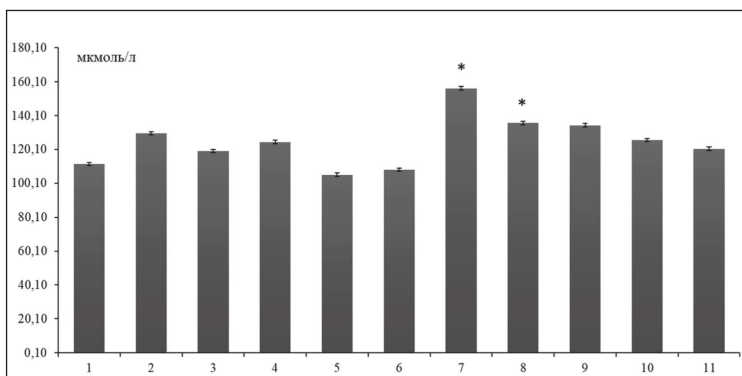


Рисунок 1 – Вміст цистеїну (мкмоль/л) у плазмі крові щурів з моделлю гіпертиреозу при застосуванні піридоксину, фолієвої кислоти, ціанокобаламіну і бетаїну; n=8-10.

Примітка. Тут і на наступному рисунку: 1-а – інтактні щури; 2-а – тварини з гіпертиреозом; 3-а – щури з гіпертиреозом, яким вводили піридоксин; 4-а – щури з гіпертиреозом, яким вводили бетаїн; 5-а – щури з гіпертиреозом, яким вводили фолієву кислоту і ціанокобаламін; 6-а – щури з гіпертиреозом, яким вводили фолієву кислоту, ціанокобаламін, піридоксин і бетаїн; 7-а – тварини з гіпотиреозом; 8-а – щури з гіпотиреозом, яким вводили піридоксин; 9-а – щури з гіпотиреозом, яким вводили бетаїн; 10-а – щури з гіпотиреозом, яким вводили фолієву кислоту і ціанокобаламін; 11-а – щури з гіпотиреозом, яким вводили комбінацію фолієвої кислоти, ціанокобаламін, піридоксин і бетаїн. * – зміни достовірні порівняно з контролем; # – зміни достовірні порівняно з нелікованими тваринами з гіпертиреозом.

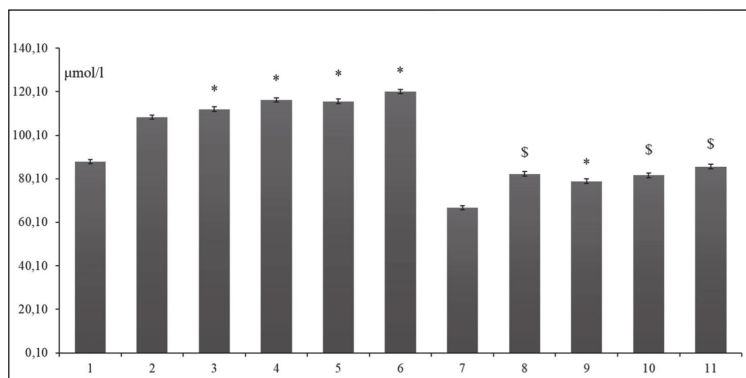


Рисунок 2 – Вміст H₂S (мкмоль/л) у плазмі крові щурів з моделлю гіпер- та гіпотиреозу при застосуванні піридоксину, фолієвої кислоти, ціанокобаламіну і бетаїну; n=8-10.

в сироватці все ще був достовірно підвищеним (на 22%) порівняно з контролем, тоді як у тварин 9-11 груп даний показник знижувався до значень, що вже достовірно не відрізнялися від контролю, проте, при порівнянні з показником вмісту цистеїну у нелікованих щурів з гіпотиреозом достовірних змін не спостерігалось.

При гіпертиреозі у щурів спостерігалась тенденція до зростання концентрації H₂S в сироватці крові, проте статистичний аналіз не виявив достовірних змін (рис. 2). Введення тваринам з гіпертиреозом піридоксину викликало зростання рівня H₂S у більшому ступені – на 27% проти контролю. Бетаїн у тварин з гіпертиреозом призводив до зростання рівня H₂S на 32% в порівнянні з контрольною групою тварин, а комбінація вітамінів B₉ та B₁₂ викликала достовірне зростання рівня H₂S на 31%. Комбінація усіх середників призводила до зростання рівня H₂S в порівнянні з контролем на 36%. Гіпотиреоз викликав протилежні зміни в концентрації H₂S, вона була на 24% нижча, ніж в контрольній групі (рис. 2). Введення піридоксину тваринам з гіпотиреозом призводило до зростання

концентрації H₂S на 23% в порівнянні нелікованою групою тварин. Фолієва кислота та ціанокобаламін викликали у тварин з гіпотиреозом зростання концентрації H₂S на 22% в порівнянні з групою тварин у яких моделювали гіпотиреоз, а комбінація усіх вище зазначених середників викликала збільшення концентрації H₂S в порівнянні з групою некоригованих тварин з гіпотиреозом на 28%.

Висновки. Отримані дані свідчать, що тривалий гіпер- та гіпотиреоз викликають дисбаланс в обміні цистеїну. Піридоксин, фолієва кислота, ціанокобаламін і бетаїн та їх комбінація достовірного ефекту на рівень цистеїну при гіпертиреозі не справляють. Введення тваринам з гіпертиреозом вітамінів B₆, B₁₂, B₉ і бетаїну викликає зростання рівня гідроген сульфід у сироватці крові. При гіпотиреозі в печінці, нирках мозку та серці порушується метаболізм цистеїну, що призводить до підвищення вмісту останнього в сироватці крові і до зменшення концентрації гідроген сульфід у крові. Такі зміни можуть бути однією з причин порушення судинного тону та схильності до посиленого тромбоутворення, які зустрічаються у пацієнтів з гіпотиреозом. Фолієва кислота, ціанокобаламін, піридоксин і бетаїн частково запобігають порушенню процесів метаболізму цистеїну і призводять до підвищення рівня гідроген сульфід у сироватці крові тварин з гіпотиреозом.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно дослідити взаємозв'язок між морфологічним станом печінки, нирок, мозку та серця і змінами метаболізму цистеїну в цих органах та концентрацією тиреоїдних гормонів в організмі, а також дослідити вплив кофакторів ферментів метаболізму сірковмісних амінокислот (вітамінів B₆, B₉, B₁₂ та бетаїну) на морфологічний стан органів у щурів при експериментальному гіпер- та гіпотиреозі.

Література

1. Yin J, Ren W, Yang G, Duan J, Huang X, Fang R, et al. L-Cysteine metabolism and its nutritional implications. Mol Nutr Food Res. 2016;60(1):134-46.
2. Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways. Clin Chim Acta. 2015;439:212-8.
3. Nechiporuk V, Zaichko N, Korda M, Melnyk A, Koloshko O. Sulphur-containing amino acids metabolism in experimental hyper- and hypothyroidism in rats. Georgian medical news. 2017;10(271):96-102.
4. Zaichko NV, Pentyuk NO, Mel'nyk AV, Shtat'ko OI, vynakhidnyky; Naukovo-doslidnyy instytut reabilitatsiyi invalidiv (navchal'no-likuval'nyy kompleks) Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu im. M.I. Pyrohova, patentovlasnyk. Sposib vyznachennya produktsiyi hidrohen sul'fidu v orhanakh shchuriv. Patent Ukrainy na korysnu model' № 45018 U MPK (2009) G01N 33/00. u 2009 04434; zayavl. 05.05.09; opubl. 26.10.09. [in Ukrainian].
5. Zaichko NV, Pentyuk NO, Mel'nyk AV, Shtat'ko OI. Vyznachennya vmistu hidrohen sul'fidu v syrovatitsi krovi. Visnyk naukovykh doslidzhen'. 2009;1:9-32. [in Ukrainian].
6. Gaitonde MK. A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acid. Biochem. J. 1967;104(2):627-33.
7. Jeddi S, Gholami H, Gheibi S, Kashfi K, Ghasemi A. Altered gene expression of hydrogen sulfide-producing enzymes in the liver and muscles tissues of hyperthyroid rats. J Cell Physiol. 2019;234(10):17937-45.
8. Yan Xu, Na Ma, Peng Wei, Zhi Zeng, Jinlan Meng. Expression of hydrogen sulfide synthases and Hh signaling pathway components correlate with the clinicopathological characteristics of papillary thyroid cancer patients. Int J Clin Exp Pathol. 2018;11(3):1818-24.

КОРЕКЦІЯ ВІТАМІНАМИ ГРУПИ В ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ЦИСТЕЇНУ ПРИ ГІПЕР- І ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Нечипорук В. М., Корда М. М.

Резюме. Дослідження присвячене з'ясуванню впливу тиреоїдних гормонів на процеси десульфування цистеїну в органах тварин та можливості корекції активності ферментів обміну цистеїну при гіпер- та гіпотиреозі.

Мета – дослідити в експерименті можливість корекції порушених під впливом гіпер- та гіпотиреозу процесів обміну цистеїну та синтезу гідроген сульфід за допомогою B₉, B₁₂, B₆ і бетаїну. **Об'єкт і методи.** Робота виконана на щурах-самцях, у яких досліджували вплив гіпер- (L-тироксин, 200 мкг/добу на 1 кг

маси), гіпотиреозу (мерказоліл, 10 мг/добу на 1 кг маси) на реакції десульфування цистеїну в органах тварин та корекцію порушених під впливом L-тироксину та мерказолілу процесів обміну цистеїну за допомогою V_9 , V_{12} , V_6 і бетаїну. У печінці і нирках – активність цистатіонін- β -синтази (ЦБС), цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ), цистеїнамінотрансферази (ЦАТ). В мозку – ЦБС, в міокарді – ЦАТ, в крові – вміст гідроген сульфід (H₂S) та цистеїну.

Результати дослідження. Гіпертиреоз викликав зростання активності в нирках щурів ЦБС і ЦГЛ, а в мозку – ЦБС. Використання V_6 у тварин з гіпертиреозом викликало зростання активності ЦГЛ в печінці і нирках, а у нирках та мозку лише ЦАТ. Бетаїн у тварин гіпертиреозом викликав підвищення активності ЦБС в мозку та нирках, а ЦГЛ зростала лише в нирках. V_9 та V_{12} призводили до зростання у нирках активності ЦБС та ЦГЛ, а в мозку – ЦБС. V_9 , V_{12} , V_6 і бетаїн при гіпертиреозі призводив до підвищення активності ЦБС та ЦГЛ, а в нирках ЦБС, ЦАТ та ЦГЛ. При гіпертиреозі в мозку комбінація V_9 , V_{12} , V_6 і бетаїну викликала зростання активності ЦБС. Лише V_6 викликав при гіпертиреозі зростання рівня H₂S. Бетаїн, комбінація вітамінів V_9 та V_{12} та комбінація усіх середників у тварин з гіпертиреозом призводили до зростання рівня H₂S.

Мерказоліл пригнічував активність ферментів у порівнянні з інтактними тваринами: в нирках – активність ЦБС, ЦГЛ та ЦАТ, в мозку ЦБС. Піридоксин призводив до зростання в печінці активності ЦБС та ЦАТ, а нирках – ЦБС, ЦГЛ та ЦАТ. Комбінація вітамінів групи В та бетаїну викликала підвищення активності ЦБС та ЦАТ у печінці тварин з гіпотиреозом. Мерказоліл викликав підвищення вмісту цистеїну і зниження рівня H₂S. Вітамін V_6 призводив до зниження рівня цистеїну при гіпотиреозі. V_6 , а також V_9 та V_{12} та комбінація усіх середників викликали у тварин з гіпотиреозом зростання рівня H₂S.

Висновки. Гіпер- та гіпотиреоз викликають дисбаланс в обміні цистеїну. Обрані нами препарати і їх комбінація справили достовірний ефект лише на рівень H₂S. При гіпотиреозі вітаміни V_6 , V_{12} , V_9 і бетаїн частково запобігають порушенню процесів метаболізму цистеїну і призводять до підвищення рівня H₂S, що свідчить про можливість попередження ендотеліальної дисфункції при гіпотиреозі за допомогою даних препаратів.

Ключові слова: гіпертиреоз, гіпотиреоз, цикл десульфування, гідроген сульфід, цистеїн, вітаміни V_9 , V_{12} , V_6 , бетаїн.

КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЦИСТЕИНА ПРИ ГИПЕР- И ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нечипорук В. М., Корда М. М.

Резюме. Исследование посвящено выяснению влияния тиреоидных гормонов на процессы десульфирования цистеина в органах животных и возможности коррекции активности ферментов обмена цистеина при гипер- и гипотиреозе.

Цель – исследовать в эксперименте возможность коррекции нарушенных под влиянием гипер- и гипотиреоза процессов обмена цистеина и синтеза гидроген сульфида с помощью фолиевой кислоты, цианокобаламина, пиридоксина и бетаина. *Объект и методы.* Работа выполнена на половозрелых крысах-самцах, у которых исследовали влияние гипертиреоза (L-тироксин, 200 мкг/сутки на 1 кг массы), гипотиреоза (мерказоліл, 10 мг/сутки на 1 кг массы) на реакции десульфирования цистеина в органах животных и коррекцию нарушенных под влиянием L-тироксина и мерказолила процессов обмена цистеина с помощью фолиевой кислоты, цианокобаламина, пиридоксина и бетаина. В печени и почках определяли активность цистатіонін- β -синтази (ЦБС), цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ), цистеїнамінотрансферази (ЦАТ). В мозге определяли активность ЦБС, в миокарде – ЦАТ, в крови – содержание гидроген сульфида (H₂S) и цистеина.

Результаты исследования. Гипертиреоз вызвал рост активности в почках ЦБС и ЦГЛ, а в мозге – ЦБС. Использование V_6 у животных с гипертиреозом вызвало рост активности ЦГЛ в печени и почках, а в почках и мозге только ЦАТ. Бетаин у животных гипертиреозом вызвал повышение активности ЦБС в мозге и почках, а ЦГЛ только в почках. V_9 и V_{12} приводили к росту в почках активности ЦБС и ЦГЛ, а в мозге – ЦБС. V_9 , V_{12} , V_6 и бетаин при гипертиреозе приводили к повышению активности ЦБС и ЦГЛ, а в почках ЦБС, ЦАТ и ЦГЛ. При гипертиреозе в мозге комбинация V_9 , V_{12} , V_6 и бетаина вызвала рост активности ЦБС. Только V_6 вызвал при гипертиреозе рост уровня H₂S. Бетаин, комбинация V_9 и V_{12} и комбинация всех препаратов у животных с гипертиреозом приводили к росту уровня H₂S.

Мерказоліл подавлял активность ферментов по сравнению с интактными животными: в почках – активность ЦБС, ЦГЛ и ЦАТ, в мозгу ЦБС. Піридоксин приводил к росту в печени активности ЦБС и ЦАТ, а почках – ЦБС, ЦГЛ и ЦАТ. Комбінація вітамінів групи В і бетаїна вызвала повышение активности ЦБС и ЦАТ в печени животных с гипотиреозом. Мерказоліл вызвал повышение содержания цистеина и снижение уровня H₂S. Вітамін V_6 приводил к снижению уровня цистеина при гипотиреозе. V_6 , а также V_9 и V_{12} и комбинация всех средников вызвали у животных с гипотиреозом рост уровня H₂S.

Выводы. Гипер- и гипотиреоз вызывают дисбаланс в обмене цистеина. Выбранные нами препараты и их комбинация достоверного эффекта на уровень данной аминокислоты при гипертиреозе не производят, однако повышают уровень гидроген сульфида в сыворотке крови животных. При гипотиреозе витамины V_6 , V_{12} , V_9 и бетаин частично предотвращают нарушение процессов метаболизма цистеина и приводят к повышению уровня гидроген сульфида в сыворотке крови, что свидетельствует о возможности предупреждения эндотеліальної дисфункції при гипотиреозе с помощью данных препаратов.

Ключевые слова: гипертиреоз, гипотиреоз, цикл десульфирования, гидроген сульфид, цистеин, витамины V_9 , V_{12} , V_6 , бетаин.

THE IMPACT OF B VITAMINS ON THE FUNCTIONING OF DESULFURATION CYCLE CYSTEINE OF HYPER- AND HYPOTHYROID RATS

Nechiporuk V. M., Korda M. M.

Abstract. This research is investigation of an influence the effect of thyroid hormones on the processes of desulfuration of cysteine in animal organs and the possibility of correcting the activity of cysteine metabolism enzymes in hyper- and hypothyroidism.

The aim – to investigate in an experiment the possibility of correcting the processes of cysteine metabolism and the synthesis of hydrogen sulfide, which are violated under the influence of hyper- and hypothyroidism, using folic acid, cyanocobalamin, pyridoxine and betaine. *Object and methods.* The work was performed on adult male rats in which the effects of hyperthyroidism (intra-gastric L-thyroxine for 21 days 200 µg/kg*day), hypothyroidism (thiamazole 10 kg*day) on the reactions of desulfurization cysteine in animal organs and correction were studied disturbed under the influence of L-thyroxine and thiamazole cysteine metabolism using folic acid, cyanocobalamin, pyridoxine and betaine. In the liver and kidneys, the activity of cystathionine-β-synthase (CBS), cystathionine-γ-lyase (CSE), and cysteine aminotransferase (CAT) was determined. In the brain, the activity of CBS was determined, in the myocardium – CAT, in the blood serum – the content of hydrogen sulfide (H₂S) and the concentration of total cysteine. The experimental data were compared with the control values and data from research groups of animals with hyper- and hypothyroidism.

Study results. Hyperthyroidism caused an increase in the activity in the kidneys of rats of CBS and CSE (by 21 and 100%), and in the brain only of CBS (by 60%) compared with intact animals. To a greater extent, the activity of CBS increased with the administration of vitamin B₆ to animals with hyperthyroidism. The activity of CSE also increased in the liver and kidneys (by 29 and 140%) when pyridoxine was used in animals with hyperthyroidism. The activity of CAT in the kidneys and brain with the introduction of vitamin B₆ with thyroxine increased by 34 and 86%. Betaine caused an increase in the activity of CBS in animals with hyperthyroidism in the brain and kidneys by 24 and 69% against the control, while the activity of CSE increased in the kidneys by 105%. The combination of B₉ and B₁₂ in the kidneys led to an increase in the activity of CBS and CSE (by 33 and 115%) compared with the group of animals without correction, and in the brain to an increase in the activity of CBS by 71%. The combination of B₉, B₁₂, B₆ and betaine in animals with hyperthyroidism led to an increase in the activity of CBS and CSE, and in the kidneys of CBS, CAT and CSE. In the brain with hyperthyroidism, the combination of B₉, B₁₂, B₆ and betaine caused an increase in the activity of CBS by 94% compared with the control. L-thyroxine did not affect the level of cysteine in the blood of experimental animals. The drugs we selected and their combination did not cause significant changes in the concentration of cysteine in the blood of rats with hyperthyroidism. Administration to animals with hyperthyroidism B₆ caused an increase in the level of H₂S to a greater extent – by 27% versus control. Betaine in animals with hyperthyroidism led to an increase in H₂S level by 32%, a combination of vitamins B₉ and B₁₂ – by 31%, and a combination of all mediators by 36% compared with intact animals.

Thiamazole suppressed the activity of enzymes compared to intact animals: in the kidneys, the activity of CBS, CSE and CAT, respectively, by 19, 28, 39%, in the brain, the activity of CBS by 34%. Pyridoxine led to an increase in the liver activity of CBS and CSE (by 43 and 44%) compared with the group of animals in which hypothyroidism was caused, and in the kidney, the activity of CBS, CSE, and CAT. The combination of B vitamins and betaine caused an increase in the activity of CBS and CAT (by 48 and 46%) in the liver of animals with hypothyroidism. Thiamazole caused an increase (by 40%) in the serum cysteine content of animals and a decrease in H₂S level (by 24%). Only vitamin B₆ led to a decrease (by 22%) in the concentration of cysteine in the blood during hypothyroidism. B₆ also caused an increase (by 23%) in the level of H₂S compared with a group of animals with hypothyroidism. B₉ and B₁₂ and a combination of all mediators caused in animals with hypothyroidism an increase in the H₂S level (by 22% and 28%) compared with the group of animals with hypothyroidism.

Conclusions. Hyper- and hypothyroidism cause an imbalance in the exchange of cysteine. The preparations we have chosen and their combination do not produce a reliable effect on the level of this amino acid in hyperthyroidism, but they increase the level of hydrogen sulfide in the blood serum of animals. In hypothyroidism, vitamins B₆, B₁₂, B₉ and betaine partially prevent the disruption of cysteine metabolism and lead to an increase in the level of hydrogen sulfide in serum blood, which indicates the possibility of preventing endothelial dysfunction in hypothyroidism using these drugs.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, desulfuration cycle, hydrogen sulfide, cysteine, vitamins B₉, B₁₂, B₆, betaine.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 09.07.2020 року